

THESIS

WÜRZBURG

1967

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwalm

ZUR PROSPEKTIVEN CYTOLOGISCHEN DIAGNOSTIK
DES CARCINOMA IN SITU

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Roland Schmitt
aus Würzburg

Würzburg 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0192

Aus der Universitäts - Frauenklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwalm

ZUR PROSPEKTIVEN CYTOLOGISCHEN DIAGNOSTIK
DES CARCINOMA IN SITU

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Roland Schmitt
aus Würzburg
Würzburg 1967

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Jost J a e g e r

Korreferent: Prof. Dr. med. Horst S c h w a l m

Tag der Promotion: 24. 11. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	1
II. Veränderungen der Zellbilder bei Portiocarcinomen	4
I. Normales Zellbild	4
II. Pathologisches Zellbild	8
1) Maligne Kriterien des Zellkerns	8
2) Maligne Kriterien des Cytoplasmas	9
3) Kriterien, die auf Beziehung der Zellen zueinander beruhen	10
4) Indirekte Kriterien der Malignität	11
III. Aufgaben der Dissertation und Beobachtungsgut	15
1) Technik der Abstrichanfertigung	15
2) Färbung der Smears	16
3) Untersuchungsmaterial und Zweck der Untersuchung	18
IV. Untersuchungsergebnisse	23
1) Vorhersage eines Carcinoma in situ	23
2) Das einfach atypische Epithel	26
3) Invasives Plattenepithelcarcinom	26
a. Vorhersage eines reifen Plattenepithel- carcinoms	27
b. Die prospektive Cytodiagnose bei unreifen Portiokrebsen	27
4) Cytologische Vorhersage einiger Übergangsformen	27
V. Diskussion	31
VI. Zusammenfassung	37
Abbildungen	39
Literaturverzeichnis	I - XI

I. E I N L E I T U N G

Die Entwicklung der gynäkologischen Cytodiagnostik geht bereits auf die Mitte des vorigen Jahrhunderts zurück. POUCHET gab im Jahre 1847 eine Monographie über die Ovulation heraus, in der er Veränderungen des Vaginalsekretes während der verschiedenen Stadien des menschlichen Zyklus beschrieb. Nach Arbeiten über den Säugetierzyklus von LATASTE und DE RETTERER (1892), erfolgte 1917 eine, für die gesamte Vaginalcytologie grundlegende und richtungsgebende Beschreibung des Scheidenzyklus bei Meerschweinchen von STOCKARD und PAPANICOLAOU. Sie wurde zum Ausgangspunkt von zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen; hervorzuheben sind die Arbeiten von LONG und EVANS bei der Ratte und die von ALLEN bei der Maus im Jahre 1922. Ein bedeutender Beitrag für die Cytologie war die 1933 erschienene Darstellung und exakte Beschreibung der epithelialen Veränderungen beim Vaginalzyklus der Frau von PAPANICOLAOU. Die Erkenntnisse dieser Arbeit wurden von späteren Autoren bestätigt. (MURRAY 1938, LICHTWITZ und FITOUSSI 1947, FUNDEL 1950 und ROTH 1950). Ein weiterer wichtiger Schritt auf dem Wege zur heutigen Cytodiagnostik war die Entwicklung besserer Färbemethoden, welche eine differenziertere Beurteilung der Abstrichbilder ermöglichten; 1941 durch SHORR und 1942 durch PAPANICOLAOU. Ein Jahr später erschien die berühmte Monographie von PAPANICOLAOU und TRAUT: "Diagnosis of UTERINE Cancer by the Vaginal Smear." Die Verfasser schilderten darin ausführlich die Möglichkeiten der Carcinomdiagnostik mit Hilfe vaginaler Abstriche. In 3 jähriger Arbeit hatten sie Abstriche von 3014 Frauen untersucht und waren bezüglich der Diagnostik bei Collumcarcinomen zu einer Treffsicherheit von 98,4%, bei Corpuscarcinomen 90,7% gelangt. Ihre Veröffentlichung, und die nachfolgenden Arbeiten, überwiegend amerikanischer Autoren (AYRE 1946, GRAHAM und MEIGS 1949 und weitere), verhalfen der Cytodiagnostik zu einem festen

Platz in der Krebsuche. Ihr Wert bei der Frühdiagnostik von Genitalcarcinomen stand bald außerhalb jeglicher Zweifel. Trotz zahlreicher cytologischer Arbeiten europäischer Autoren (SCHOCKAERT und FERIN 1939, SANNICANDRO 1939/40, ASIN GAVIN und BOTELLA LLUSIA 1941) führte anscheinend erst das Bekanntwerden der Monographie von PAPANICOLAOU und TRAUT nach dem II. Weltkrieg in Europa zur allgemeinen Verbreitung, sowohl der cytologischen Carcinomfährtsuche als auch des hormonalen Funktionszustandes. Zu erwähnen sind Arbeiten aus Frankreich und den Beneluxländern (BOUDET 1948, LICHTWITZ und FITOUSSI 1947, FUNDEL 1949), aus England (OSBORN und WACHTEL s. Literaturverzeichnis) und aus Österreich (NAVRATIL, SCHÜLLER 1955). In Deutschland griffen nach dem Kriege IGEL (Berliner Gynäkologenkongress in Karlsruhe 1949) die in Amerika gewonnenen Erfahrungen auf und sorgten somit für die Verbreitung der Cytodiagnostik auch in unserem Lande. Weitere Untersuchungen folgten alsbald und ihre Erfolge in der Cytologie sind bei uns an die Namen BOSCHMANN 1955, NAVRATIL 1952, SMOLKA 1950, SOOST 1958, STOLL 1949, WIED 1950, ZINSER 1949 und andere geknüpft. Heute wird die Cytodiagnostik bereits als Routine-methode bei allen gynäkologischen Untersuchungen in Klinik und Praxis durchgeführt, jedoch sind wir vom Endziel, die Erfassung der gesamten weiblichen Population, noch weit entfernt.

Die Cytologie umfaßt zwei Aufgabenbereiche:

1) Die hormonale Funktionsdiagnostik

beruht auf der Hormonempfindlichkeit des Vaginalepithels, die über die des Endometriums hinausgeht (SMOLKA und SOOST 1965). Bei einer geschlechtsreifen Frau wird während eines Zyklus das Östrogenempfindliche Vaginalepithel, auf Grund des sich ändernden Hormonspiegels, unterschiedlichen Wachstumsreizen unterworfen. Dadurch ändert sich die Ausreifung des Epithels und es entstehen charakteristische Abstrichbilder. Ganz allgemein gilt, daß die Ausreifung des Epithels umso abgeschlossener ist, je höher der Östrogen-

spiegel im Organismus liegt. Bei der Aufklärung von hormonalen Funktions - und Zyklusstörungen sind diese Abstriche dem Gynäkologen heute eine große Hilfe und somit eine echte Bereicherung dieses Fachgebietes. (ROTH und BURGER 1951, STOLL und JÄGER 1954, SMOLKA und SOOST 1965).

2) Die Krebsfährtsensuche

ist das zweite wichtige Aufgabengebiet der Cytologie. Grundsätzlich beruht jede exfoliative Cytologie darauf, daß auch von gesunden Epithelien ständig oberflächennahe Zellen abgeschilfert werden. Im besonderen Maße gilt dies von Carcinomen, infolge der schnellen Gewebsproliferation und durch die zunehmende Entdifferenzierung der Tumorzellen bedingte Unfähigkeit, die Aufgaben normal differenzierter Epithelzellen wahrzunehmen.

Deshalb, darin liegt die große Bedeutung, lassen sich auch mikroskopisch kleine, beginnende Carcinome, die von Seiten der Klinik noch keine Symptome verursachen, cytologisch aufspüren. Man kann dann bereits einzelne Tumorzellen oder - zellgruppen unter den abgeschilfert Zellmassen finden. Wie wichtig es ist, eine möglichst frühe Diagnose zu stellen, unterstreichen folgende Zahlen über die Heilungsaussichten der Collumcarcinome in den verschiedenen Stadien (nach PSCHYREMBEL 1964):

Carcinoma in situ	100%	
Frühinvasive Fälle	über 90%	
Stadium I b	60% - 80%	<u>5 Jahresheilung</u>
Stadium II	30% - 50%	
Stadium III	20%	
Stadium IV	0% - 6%	

Unter den Suchmethoden nach Collumcarcinomen hat die Cytodiagnostik neben der Kolposkopie ihren festen Platz gefunden. Die Treffsicherheit der Cytologie (NAVRATIL,BAJARDI und BURGHARDT 92,5%, 1959; IGEL und MÜLLER 93,15%, 1956 ; DEIMEL 92,99%,1960) liegt nur um wenig höher als die der Kolposkopie; beide Methoden zusammen aber erreichen hohe maximale Treffsicherheiten von über 95%.

II. VERÄNDERUNGEN DER ZELLBILDER BEI PORTIOCARCINOMEN

I. NORMALES ZELLBILD

Die Deutung cytologischer Bilder setzt Kenntnisse in der zugehörigen Histologie voraus. Deshalb soll eine kurze Abhandlung vorangestellt werden.

Die Vagina und mehr oder minder die ganze Portiooberfläche sind von einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel bedeckt. Es wird, wie die Tab. 1 zeigt, aus 5 Zellschichten aufgebaut. Im allgemeinen sind jedoch nur 4 Schichten erkennbar, die im cytologischen Abstrich als bestimmte Zelltypen erscheinen. Die unterste einschichtige Lage ist das Stratum cylindricum, das durch die Basalmembran vom Bindegewebstroma getrennt ist und die Zone der differentiellen Zellteilung darstellt. Sie entsprechen den Basalzellen im cytologischen Abstrich. Darauf folgt das sich aus mehreren Lagen zusammensetzende Stratum spinosum, welches nach PAPANICOLAOU 1948 in ein Stratum spinosum profundum und in ein oberes Stratum spinosum superficiale unterteilt wird. Diese Einteilung wurde im Hinblick auf cytologische Aspekte vorgenommen. Die tiefer gelegenen Anteile mit rundlichen oder leicht polyedrischen Zellen und relativ großen Kernen werden in der Cytologie zu den Parabasalzellen. Nach oben zu folgen mit dem Stratum spinosum superficiale einige Zellagen mit mehr abgeplatteten, gestreckten Zellen und kleineren Kernen, die abgeschilfert als Intermediärzellen bezeichnet werden. Die sich nun anschließende Schicht, die intraepitheliale Verhornungszone von DIERKS, tritt histologisch oft nicht in Erscheinung. Ihre Zellen besitzen cytologisch keine morphologischen Kennzeichen, die ihre Einordnung erlauben würden. Den oberen Abschluß des Epithels bildet das Stratum corneum, die sogenannte Superficialzellschicht mit großen flachen Zellen und pyknotischen Kernen.

Histologische Benennung

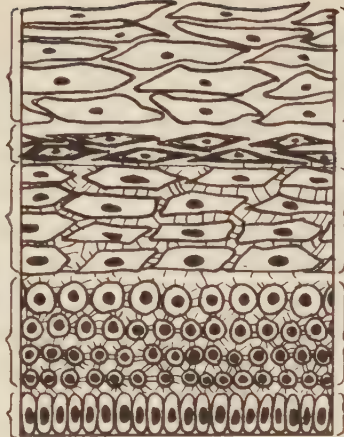
Stratum Corneum

Intraepithellale Ver-
hornungszone nach Dierks

Stratum spinosum
superficiale

Stratum spinosum
profundum

Stratum cylindricum



Cytologische Benennung

Superficialzellen

Intermediärzellen

Parabasalzellen

Basalzellen

Tabelle 1: Übersicht des Aufbaus des Vaginalepithels der geschlechtsreifen Frau und seine histologischen und cytologischen Bezeichnungen nach SMOLKA und SOOST (1965).

("cornified type" nach PAPANICOLAOU 1954)

Im Gegensatz zur Histologie, in der die Zellen in der Gesamtheit des Verbandes und in ihrem architektonischen Bauprinzip von Interesse sind, richtet sich in der exfoliativen Cytologie das Augenmerk auf morphologische Kriterien der einzelnen Zelle. Die abgeschilferten Zellen sind voll entfaltet, nicht durch umgebende Zellen beeinflusst und unterscheiden sich auf diese Weise stark von den korrespondierenden Zellen im Gewebe.

Ausgezeichnete Darstellungen über die normalen cytologischen Zellbilder finden sich bei PAPANICOLAOU (1954), PAPANICOLAOU, TRAUT und MARCHETTI (1948), SMOLKA und SOOST (1965), STOLL (1961) und ZINSER (1957).

Die, dem Stratum cylindricum entstammenden Basalzellen haben als die kleinsten Zellen des Vaginalepithels etwa den 2 - 3 fachen Durchmesser eines polymorphkernigen Leukocyten und eine runde bis ovale Zellform. Das Cytoplasma färbt sich in der "PAPANICOLAOU - FÄRBUNG" von allen Zellen am dunkelsten basophil an. Die bläschenförmigen Zellkerne sind relativ groß, liegen zentral und sind rundlich bis oval, wobei sie häufig gut den Nucleolus und das Barr'sche Körperchen erkennen lassen. Sie sind in den Abstrichen der geschlechtsreifen Frau sehr selten anzutreffen, jedoch können sie einmal bei Verletzungen oder hochgradigen Atrophien des Vaginalepithels einmal vorkommen. Aus den unteren Anteilen der Stachelzellschicht stammen die Parabasalzellen. Sie sind größer als die Basalzellen, aber ähnlich gebaut. Meist sind sie rundlich mit basophilem Cytoplasma, das gewöhnlich etwas heller als das der Basalzellen getönt ist. Häufiger findet man intraplasmatische Vakuolen unterschiedlichster Größe. Die Zellkerne sind ebenfalls relativ groß, rund und zentral gelegen. Sie zeigen eine feine deutliche Strukturierung des Chromatins und ein bis zwei kleine gut erkennbare Nukleolen. Auch diese Zellen findet man bei Epitheldefekten und Hypofollikulinien geschlechtsreifer Frauen, sowie bei atrophischen Abstrichen der Kindheit und der Menopause. Erwähnen sollte man, daß PAPANICOLAOU (1954) innerhalb dieser Zellen zwei Typen nach ihrem unterschiedlichen Glykogengehalt unterscheidet - atrophischer und hypertrophischer Typus - und sie verschiedenen Funktionszuständen des Epithels zuordnet. Dem Stratum spinosum superficiale entstammen die Intermediärzellen. Ihr mittelgroßer, leicht polyedrischer Zelleib mißt etwa 40 μ im Durchmesser. Er besitzt scharf konturierte Zellgrenzen mit basophilem homogenem Cytoplasma. Der Kern ist im Vergleich zu den bisher angeführten Fällen kleiner und ist mit einer zarten, aber deutlichen Chromatinstruktur ausgestattet. Hierher gehören auch die sog. "Navicularzellen", die nach ihrer kahnartigen Gestalt benannt und in Abstrichen von schwangeren Frauen zu 66% der Abstrichtypen

vorherrschen. Die Epithelzellen der äußeren und inneren Oberflächenschicht (Stratum corneum) sind große, polygonale, meist flach ausgebreitete Zellen von ca. 50 μ Durchmesser. Das Cytoplasma der äußeren Superficialzellen ist eosinophil und in der Peripherie scharf begrenzt. Manchmal zeigen sie perinucleär gelagerte bläuliche Granula. Ihr Kern ist rund, nur noch etwa 5 μ groß und vollkommen pyknotisch, d.h. er läßt jegliche Strukturierung vermissen. Diese Zellen, Ausdruck höchster Ausreifung des Epithels besitzen eine ganz zugunsten des Cytoplasma verschobene Kern - Plasma - Relation. Kernlose Schollen, die manchmal in Abstrichen sowohl bei Prolaps als auch bei Leukoplakien vorkommen können, verlangen anschließend eine sorgfältige Abklärung dieser Veränderungen. Das Cytoplasma der inneren Oberflächenzellen ist dagegen noch basophil, mit scharf konturierten Zellgrenzen. Im Ganzen sind sie etwas kleiner als die äußeren, mit einem ca. 9 μ großen Kern und relativ dicht gelagerten Chromatin. Eine Kernpyknose ist noch nicht vorhanden, obgleich ihre Kern - Plasma - Relation den äußeren Superficialzellen ähnelt. Der prozentuale Anteil der äußeren und inneren Oberflächenzellen schwankt in typischer Weise während eines Zyklus, wobei die eindeutigsten Ergebnisse bei Abstrichen zu erzielen sind, welche vom hinteren Drittel der seitlichen Scheidenwand entnommen werden. Zu einer weiteren, bisher noch nicht erwähnten Zellart gehören die sog. Cervixzellen. Sie entstammen dem einschichtigen, hochprismatischen Epithel des Cervikalkanals, dessen Grenze zum mehrschichtigen Plattenepithel sich von außen nach innen verschiebt. (HAMPERL, KAUFMANN und OBER 1958). Im Abstrich begegnen uns die abgeschilferten Zellen, meist zu mehreren in Gruppen zusammenliegend. Die ehemalige zylindrische Form ist durch das Herauslösen aus dem Zellverband gelegentlich auch oval geworden. Das Cytoplasma fehlt mitunter oder es kann schweifartig ausgezogen sein. Ist es aber vorhanden, so stellt es sich in der PAPANICOLAOU - Färbung blaß blau dar.

Der große Zellkern erleichtert durch seine bläschenförmige, zarte Chromatinstruktur, mit deutlich vorhandenen Kernkörperchen die Zuordnung zum Zylinderepithel.

II. PATHOLOGISCHES ZELLBILD

Dieser Abschnitt behandelt nun diejenigen Zelltypen, die von Epithelatyphen und Carcinomen der Cervix uteri abgeschilfert werden (PAPANICOLAOU 1954, KERN 1964, SMOLKA und SOOST 1965 und ZINSER 1957). Für die Carcinomzelle ist kein in jedem Falle spezifisches Kennzeichen bekannt, das sie als Tumorzelle charakterisieren würde. Die Diagnose: atypische Zellen gründet sich vielmehr auf ein Nebeneinander mehrerer morphologischer Kriterien im Cytoplasma und insbesondere im Zellkern.

1) Maligne Kriterien des Zellkerns:

Im Vergleich zu normalen Epithelzellen ist die VERSCHIEBUNG DER KERN - PLASMA - RELATION ein meist recht zuverlässiges Zeichen. Meist fehlt den Zellen, die sich von gutartigen pathologischen Epithelveränderungen abschilfern, diese, über das normale Maß hinausreichende Kernvergrößerung. Veränderungen der Kernstruktur gehören beinahe regelmäßig zum Bilde einer Tumorzelle. Sie sind durch Vermehrung des Chromatingehaltes bedingt und führen im Abstrich zu einer auffälligen HYPERCHROMASIE der Kerne, die schon bei Lupenbetrachtung die Aufmerksamkeit eines Beobachters hervorrufen. Im Gegensatz dazu zeigen Tumorzellen manchmal auch ein ausgesprochenes blasses Kerninnere, eine sog. HYPOCHROMASIE. Ihre Ursache liegt in einer Anhäufung des Chromatins an der Kernmembran, wodurch diese verdickt und prominent erscheint. SMOLKA und SOOST (1965) sprechen von einer KERN - POLYCHROMASIE bei Kernen verschiedener Farbintensität oder bei Beobachtung verschieden gefärbter Kerne in einem Abstrich. Die Polychromasie stellt ein charakteristisches Merkmal der Geschwulstzellen dar.

Die Tumorzellkerne zeigen häufig STRUKTURABWEICHUNGEN, z.B. Änderungen ihrer Chromatinnmuster, Streckungen in die Länge, mehr oder weniger starke Entrundungen mit tiefen Einkerbungen, Furchungen und Lappungen. Von wesentlicher diagnostischer Bedeutung ist eine, nicht immer vorhandene VERGRÖßERUNG des NUKLEOLUS oder das Auftreten zu mehreren über die normale Schwankungsbreite reichend. MEHRKERNIGKEIT und MITOSEN spielen in der Cytologie eine wesentlich geringere Rolle als in histologischen Schnitten. Das Vorkommen mehrerer Kerne in einer Zelle kann als zusätzliches Kriterium der Malignität gelten, allerdings nur bei gleichzeitiger Anwesenheit der oben erwähnten Kernmerkmale. Auch die aus differenzierteren Zellschichten stammenden mitotischen Kernteilungsfiguren sind beim Auftreten im Abstrich verdächtig. Man kann sie auch durchaus bei gutartigen Portioprozessen, wie abheilende Erosionen, beobachten. Eine deutliche VERDICKUNG und PROMINENZ der KERNMEMBRAN gilt nur zusammen mit den oben angeführten Kriterien als Hinweiszeichen auf Malignität. Sie trifft man nämlich auch bei chronischen Infekten und Entzündungen der Portio uteri an. Weitere Tumormerkmale sind nach PAPANICOLAOU (1954) DEGENERATIVE KERNVERÄNDERUNGEN, wie z.B. eine abnorme Vakuolenbildung, ein Verblassen und Verdämmern, oder sogar eine vollständige Resorption der Kerne. Diese Zeichen können allerdings auch die Folge einer Austrocknung der Abstriche sein, sowie nach Bestrahlungen auftreten.

2) Maligne Kriterien des Cytoplasmas:

Cytoplasmaveränderungen trifft man beinahe immer in außerordentlicher Vielfalt bei Tumorzellen an. Jedoch muß betont werden, daß sie alleine bei fehlenden Kernatypien niemals als Hinweis auf Malignität gewertet werden dürfen. Man beobachtet häufig FARBTÖNÄNDERUNGEN des Cytoplasmas, im Sinne einer verstärkten Acido - oder Basophilie.

So nehmen Zellen verhornender Plattenepithelcarcinome manchmal eine besonders auffallende orange - oder lachsfarbene Tönung an (PAPANICOLAOU 1954, SMOLKA und SOOST 1965). Bei Adenocarcinomen, sowie bei anderen malignen Zellen wird oft eine deutliche atypische VAKUOLISATION im Cytoplasma beobachtet. Sie findet sich aber ebenfalls sehr häufig bei anderen gutartigen Portioprozessen und bei abnormen Zellveränderungen, so daß sie nur in Begleitung weiterer Kriterien diagnostisch verwendet werden dürfen.

3) Kriterien, die auf Beziehungen der Zellen zueinander beruhen:

Diese Veränderungen kann man im cytologischen Abstrich nur dann beobachten, wenn er mehrere bis viele atypische Zellen nebeneinander enthält. So fällt uns in abgeschilferten Zellhaufen oder gar Gewebsfragmenten neben einer gewissen Unruhe das Fehlen jeglicher gleichförmiger Anordnung und Schichtung der Zellen und ihrer Kerne auf. Hierher gehören auch die Begriffe ANISOCYTOSE und ANISONUCLEOSE. In Tumorabstrichen kommen neben ganz kleinen Zellen mit wenig Plasma, sehr große, ja sogar Riesenzellen (Zellgigantismus) vor. Ebenso sieht man neben hochgradig vergrößerten, kleinere und kleinste Tumorzellkerne, welche im Gegensatz zu den gleichgroßen Kernen normaler Zellen der gleichen Differenzierungsstufe stehen. Auch die KERN - und ZELLPOLYMORPHIE, die unabhängig von der wechselnden Kerngröße auftritt kann man nur bei Auftreten zahlreicher Zellen nebeneinander feststellen. Der Formenreichtum ist dabei so groß, daß es unmöglich ist auch nur annähernd ein vollständiges Bild aller Variationsmöglichkeiten zu entwerfen. PAPANICOLAOU (1954) beschreibt auch das FEHLEN DEUTLICHER ZELLGRENZEN innerhalb mancher Zellhaufen als Ausdruck der Entartung maligner Zellen. Des weiteren hat er bei Tumorzellhaufen in Abstrichen eine besonders dichte Ballung und Anhäufung von Zellen und Kernen beobachtet. Diese starke Überhäufung tritt bei abgeschilferten Zellhaufen als signifikantes Kriterium der Malignität viel besser als in histologischen Bildern oder abzentrifugierten Sedimenten in Erscheinung. Die Zellkonzentrationen sind allerdings auch bei normalen Zellen, besonders Endometriumzellen anzutreffen.

4) Indirekte Kriterien der Malignität

Neben den oben angeführten "spezifischen Verdachtszeichen" der Malignität kennen wir eine Reihe "unspezifischer Merkmale" eines cytologischen Abstriches. Bei Vorliegen von BLUT, reichlich LEUKOCYTEN und LYMPHOCYTEN im Abstrichbild, sollte man an die Möglichkeit eines dahinter versteckten Carcinomes denken, wenn auch diese Zeichen bei beginnenden Tumoren meist vollständig fehlen. Oft muß man nach einer Entzündungsbehandlung den Abstrich wiederholen, da gerade bei Entzündungen Zell - und Kernveränderungen auftreten, die sich oft nur sehr schwer in die Kategorie der abnormen Zellen einreihen lassen. Verschiedene Autoren (HUBER und BESSERER 1952, LIMBURG 1952) beschrieben als weiteres indirektes Hinweiszeichen ein bei Tumoren gehäuft vorkommendes ÖSTROGENBILD, welches von anderen Untersuchern (STOLL, WIED, aus SMOLKA und SOOST 1965) nicht bestätigt werden konnte.

Dyskaryosen und atypische Zellen:

Nach den allgemeinen Kriterien der malignen Tumorzellen betrachten wir nun die speziellen Epithelatypien, die von der Cervix uteri abgeschilfert werden. Tumore höherer Genitalabschnitte spielen begreiflicherweise für die Cytodiagnostik eine geringere Rolle, weil sie einerseits durch andere Methoden besser zu erfassen, andererseits ihre abgeschilfertten Zellen durch Autolyse weitgehend unkenntlich geworden sind. In cytologischer Hinsicht können die Kern - und Zellveränderungen in 2 Gruppen unterteilt werden, von denen die eine die frühen, die andere die fortgeschrittenen Stadien der Atypien umfassen (PAPANICOLAOU 1948/54, KERN 1964 und ZINSER 1957).

In den Frühstadien sind die morphologischen Veränderungen praktisch vollkommen auf den Kern beschränkt. PAPANICOLAOU hat 1949 für diese Zellen den Begriff der DYSKARYOSE eingeführt.

Er versteht darunter einen Zelltyp, der auf Grund seiner Zellgestalt noch normalen Epithelzellen zugeordnet werden kann, dessen Kern aber pathologisch verändert ist: Die hervorstechnendsten Merkmale des dyskaryotischen Kernes sind Vergrößerung, Entrundung und Hyperchromasie. Entsprechend den normalen Zellen des Plattenepithels finden sich Dyskaryosen in Superficial-, Intermediär - und Parabasalzellen.

Dyskaryosen in Oberflächenzellen: Die Kern - Plasma - Relation ist zugunsten des Kernes verschoben, der meist bizarr und polymorph gestaltet oder auch nur entrundet ist und keinerlei Chromatinstruktur, sondern nur noch eine dunkle, homogene Hyperchromasie erkennen läßt. Durch die weitgehend erhaltene Cytoplasmagestalt ist die Zelle klar als Superficialzelle erkennbar, nur erscheint sie als ganzes etwas kleiner als der Norm entspricht. Ein Farbunterschied zwischen den inneren und äußeren Oberflächenzellen ist nicht vorhanden; die dyskaryotische Zelle ist stark eosinophil bis orangeophil. Des öfteren findet man um den dunklen Kernbrocken einen helleren perinucleären Hof.

Dyskaryosen in mittleren Zellen: Der Intermediärkern zeigt alle für die Dyskaryose typischen Veränderungen: Er ist etwa auf das Doppelte vergrößert und stark entrundet. Die Hyperchromasie zeigt alle Übergänge von einfach verdichtetem Chromatingerüst, über Verklumpung bis zur völligen Kernpyknose. Wieder ist die Cytoplasmagestalt gut erhalten; ihre Anfärbbarkeit stärker baso - oder eosinophil, obgleich bei Dyskaryosen vermehrt eine pathologische Acidophilie vorkommt.

Dyskaryosen in tiefen Zellen: Diese Zellen zeigen ein normales, basophiles, oft besonders intensiv blau getöntes Cytoplasma, das auch einmal eosinophil gefärbt sein kann. Ihre Kerne sind mäßig vergrößert, entrundet, bizarr umrissen und hyperchromatisch, so daß sie schon bei Lupenvergrößerung ins Auge fallen.

Bei den destruierend wachsenden Cervixkarzinomen sind die cytologischen Veränderungen deutlicher ausgeprägt. Sie sind nicht nur auf dem Kern beschränkt, sondern auch auf das Cytoplasma und der ganzen Zelle ausgedehnt. Hierher gehören also Zellen, die sich nicht mehr wie die Dyskaryosen den entsprechenden Normalzellen zuordnen lassen; deshalb sind sie leicht als pathologische Zellen erkennbar. Sie werden auch als ATYPISCHE ZELLEN bezeichnet. Man kann sie in 2 Kategorien von Tumorzellen einordnen (PAPANICOLAOU 1954, KERN 1964, SMOLKA und SOOST 1965). Die eine Zellgruppe fällt durch ihr gleichartiges Aussehen auf, während die andere Gruppe durch ihre große Vielfältigkeit der Gestalt und Größe gekennzeichnet ist. Ähnlich vielfältig und verwirrend ist die Nomenklatur dieser beiden Gruppen. Wir umgehen die zahlreichen Begriffe, in dem wir die rein deskriptive Bezeichnung "uniform atypisch" und "polymorph atypisch" nach KERN (1964) gebrauchen.

a) Uniform atypische Zellen:

Diese Zelltypen sind kleine und einförmige Zellen, etwa in der Größe der Basalzellen, wobei aber die Kern - Plasma - Relation eindeutig zugunsten des Kernes verschoben ist. Die Zellkerne sind ungleich groß, vorwiegend rund bis oval geformt und besitzen eine prominente Kernmembran. Im leicht grobfädigen und weitmaschigen Chromatingerüst sind meist gut erkennbare Nukleolen in Mehrzahl vorhanden. Der Cytoplasmasaum ist schmal, basophil blau tingiert und gut abgegrenzt, oder aber zipfelig ausgezogen; bisweilen fehlt er sogar ganz. Im Ausstrich liegen die Zellen entweder disseminiert verstreut oder in Reihen nebeneinander.

b) Polymorph atypische Zellen:

Im Vergleich zur oberen Gruppe steht bei diesen Zellen der Größen - und Formenreichtum von Zellkern und Cytoplasma im Vordergrund, so daß sie leicht als atypisch erkannt werden. Das Cytoplasma ist teils basophil, häufiger jedoch eosinophil mit lachsfarbener Tönung. Es ist gut erhalten, scharf abgegrenzt oder zu bizarren Formen ausgezogen. Nicht selten fehlt das

Cytoplasma vollkommen und wir finden nackte Tumorzellkerne. Diese zeigen eine deutliche Anisonucleose, Polymorphie und häufig verklumpte und hyperchromatische Chromatinstrukturen. In manchen Abstrichen färben sich diese atypischen Zellen nur noch schwach an, so daß ihre Umrisse nur schattenhaft erkennbar sind, mit blassen verdämmernden Kernen, deren Polymorphie und Anisonucleose ihre maligne Herkunft verraten. Zu dieser Gruppe zählen auch jene pathologischen Zellformen, die PAPANICOLAOU erstmals beschrieben hat: Faserzellen (fibre cells), Kaulquappenzellen (tadpole cells) und die sog. Spindelzellen, die einen spindelig ausgezogenen Kern und einen ebenso geformten Cytoplasmaleib besitzen (PAPANICOLAOU 1954, DE BRUX u. RAUZY u. DUPRE-FROMENT 1958, FIDLER 1958, GRAHAM 1958 und SIEGLER 1958).

"Pseudodyskaryosen" nach KERN

KERN (1964) und Mitarbeiter führten für bestimmte Zelltypen den Begriff der "Pseudodyskaryosen" ein, auf die im Rahmen dieser Arbeit noch genauer eingegangen werden soll. Dieser von den Dyskaryosen abgrenzbare Zelltyp soll sich von noch gutartigen Portioveränderungen abschildern, die von "basaler Unruhe" bis zum "einfach atypischen Epithel" reichen. Man findet ihn (KERN 1964) ebenfalls, wie die Dyskaryosen, in allen Zellschichten des Plattenepithels. Die hervorstechenden Merkmale einer pseudodyskaryotischen Zelle sind stark aufgebläht wirkende Kernvergrößerungen bei nur angedeuteter Entrundung und Fehlen der Hyperchromasie.

Differenzierung in Anlehnung an KERN:

Pseudodyskaryosen in Oberflächenzellen: Die Kern - Plasma - Relation ist zugunsten des Kernes verschoben, wobei sogar häufig die Kerngröße dyskaryotischer Zellen überschritten wird. Das Chromatingerüst ist locker und weitmaschig, so daß der Kern wie aufgebläht, mit prominenter oft nierenförmig eingebuchteter Kernmembran erscheint. Manchmal werden angedeutete oder vollendete Doppelkernbildungen beobachtet. Das Cytoplasma der inneren und äußeren Oberflächenzellen behält dabei seine Form und Färbbarkeit im Sinne der Differenzierung bei. Die Zellgröße übersteigt häufig das normale Maß, wodurch ein Zellgigantismus entsteht.

Pseudodyskaryosen in mittleren und tiefen Zellen: Auch in diesen Zellen steht beim pseudodyskaryotischen Kern die starke, aufgebläht wirkende Vergrößerung, welche die echte Dyskaryose überschreitet, im Vordergrund. Es fehlen die auffällige Hyperchromasie und bizarre Kerngestalt der Dyskaryosen. Wieder erscheint die Kernmembran verdickt, leicht entrundet, bei völlig unverändertem Cytoplasma. Auf Grund der gut erhaltenen Zellgestalt pseudodyskaryotischer Zellen, ist ihre klare Einordnung zu analogen normalen Epithelzellen leicht möglich. Sie werden bevorzugt bei abnormen, gutartigen Epithelumformungen im Sinne von Epitheldysplasien gefunden.

III. A U F G A B E D E R D I S S E R T A T I O N U N D B E O B A C H T U N G S G U T

1) Technik der Abstrichanfertigung:

Treffsicherheit und Fehlerquoten der Cytodiagnostik hängen neben anderen Faktoren in nicht unbedeutender Weise von der richtigen Entnahmetechnik ab. Die Entnahme des cytologischen Abstriches muß am Anfang jeder gynäkologischen Untersuchung stehen, d.h. die abgeschilferten Zellen werden sofort nach Spiegeleinstellung gewonnen. Die Methoden der Entnahme sind bei zahlreichen Autoren unterschiedlich (Glaspipette nach PAPANICOLAOU, Holzspatel nach AYRE, Holzspatel von BERIC und SMOLKA). Weniger zuverlässig sind Platinösen (LANGREDER 1954, MAJEWSKI 1956) und Abstriche mit Hilfe eingelegter Tampons (BRUNSCHWIG 1954, PAPANICOLAOU 1954, JAEGER 1957, SOOST und NEVIN 1965). Gut bewährt hat sich in der Univ. Frauenklinik Würzburg die Entnahme der Abstriche mit dem Watterträger. Mit einem solchen streicht man nacheinander das hintere Scheidengewölbe, sowie die gesamte Portiooberfläche ab und geht dann 2 - 3 cm tief in den Cervicalkanal ein. Der Watteträger wird nun ohne weitere Berührung der Scheidenwände entfernt und das so gewonnene Material sofort dünn und gleichmäßig auf einen vorbereiteten, entfetteten Objektträger ausgestrichen. Der noch feuchte Objektträger wird zur Fixation in ein Äther - Alkohol Gemisch (1:1) gebracht und auf nachfolgend beschriebene Weise weiterbehandelt. Die Herstellung der Abstriche bedeutet also ein

Minimum an Zeitaufwand und stellt überdies keine Belastung für Patientin und Arzt dar.

2) Färbung der "Smears":

Nachdem sich der Objektträger mindestens 20 min. in der Fixierflüssigkeit befindet, kann er, sofort oder auch nach 1 - 2 Wochen gefärbt werden.

Die Färbemethode muß dabei grundsätzlich folgende Bedingungen erfüllen:

- a) Möglichst deutliche und einwandfreie Kerndarstellung,
- b) Zarte Plasmafärbung, die aber eine gute Differenzierung von eosinophil und zyanophil zuläßt,
- c) möglichst schwache Anfärbung der neben den Zellen vorhandenen geformten Bestandteile.

Im cytologischen Labor der Univ.-Frauenklinik Würzburg wird praktisch nur die Trichromfärbung nach PAPANICOLAOU durchgeführt. Die Technik dieser von JAEGER modifizierten Färbung ist folgende:

Spülen in 80%igem Alkohol20 sec.
Spülen in 70%igem Alkohol20 sec.
Spülen in 50%igem Alkohol20 sec.
Kurzes Spülen in Aqua dest.
Kernfärbung in Hämatoxylin-Harris Lösung3-5 min.
Wiederholtes Spülen in Aqua dest.
Bläuen des Smears in 3%igem Salmiakgeist3 min.
Kurzes Spülen in Aqua dest.
Spülen in 70%igen Alkohol.....30 sec.
Spülen in 80%igen Alkohol.....20 sec.
Spülen in 96%igen Alkohol.....20 sec.
Spülen in absolutem Alkohol.....20 sec.
Plasmafärbung mit Orange - G Lösung.....,3-5 min.
Abspülen des Farbstoffes in 2 getrennten Gefäßen mit 96%igem Alkohol.....30 sec.
Plasmafärbung mit dem Trichrom-Farbgemisch nach PAPANICOLAOU (alkohol. Lichtgrün-Bismarckbraun-Eosin-Lösung.....5 min.
Abspülen des Farbstoffes in 2 getrennten Gefäßen mit 99%igem Alkohol.....30 sec.
Kurzes Spülen in Isopropanol
Kurzes Spülen in Isopropanol - Xylol
Spülen in Xylol..... 3-5 min.
Eindecken in Eukitt.

Bei der mikroskopischen Betrachtung (Vergrößerung 130 bis 300 fach) erscheinen die Zellkerne blau bis violett. Das Cytoplasma der oberen eosinophilen Zellschichten färbt sich rosa bis hellrot, das der mittleren und unteren cyanophilen Schichten blau, bisweilen grünlich an (Farbstoffe Fa. Merck).

3) Untersuchungsmaterial und Zweck der Untersuchung:

Zur Untersuchung gelangten 177 positive Abstriche von 170 Frauen, die innerhalb von 5 Jahren (1961 - 1966) im cytologischen Labor der Univ.-Frauenklinik Würzburg angefertigt wurden. Die Abstriche selbst stammen aus Vorsorgeuntersuchungen, Einsendungen praktizierender Ärzte und von hospitalisierten oder poliklinisch behandelten Patienten der Würzburger Frauenklinik. Die cytologische Diagnose hält sich dabei streng an die Gruppeneinteilung von PAPANICOLAOU. Deshalb unterscheiden wir negative, d.h. unverdächtige Abstriche in einer Gruppe I und II von den positiven, d.h. malignen Abstrichbildern in den Gruppen IV und V. Dazwischen liegen in einer Gruppe III nicht klar einzuordnende und als verdächtig bezeichnete Abstriche. Die zugehörigen histologischen Abklärungen werden im histologischen Labor der gleichen Klinik (DUBRAUSZKY) vorgenommen. Berücksichtigt werden nur Abstriche von Patientinnen, bei denen die histologischen Diagnosen "einfach atypisches Epithel", "unreifes und reifes Plattenepithelcarcinom" oder (vorwiegend) "Carcinoma in situ" vorlagen. Diese histologischen Klassifizierungen bedürfen einer genaueren Betrachtung. Unter einem Carcinoma in situ, eine Bezeichnung, die sich inzwischen vorwiegend durchgesetzt hat (weitere Synonyma sind "gesteigert atypisches Epithel", "Oberflächencarcinom", "präinvasives Carcinom", "Stadium 0", etc.) versteht man eine intraepitheliale Umformung des Plattenepithels mit allen cytologischen Zeichen der Malignität. Es fehlt aber das infiltrierende Wachstum in das Stroma und die metastasierende Ausbreitung. Ausgezeichnete histologische Beschreibungen des "Carcinoma in situ" finden sich bei HAMPERL, KAUFMANN und OBER (1954); NAVRATIL (1955); RUNGE und STOLL (1955) und zahlreichen anderen. Während beim Carcinoma in situ die Entartung streng auf das Epithel beschränkt ist, dringen beim invasiven Carcinom die wuchernden Epithelstränge durch Infiltration und Destruktion in das darunterliegende Stroma ein; früher oder später kommt es zur Metastasenbildung. Falls dabei ihr Ausreifungsgrad sehr ausgeprägt ist - "reifes Carcinom" -, so läßt sich an der geweblichen Wuchsform und den Geschwulstzellen die epitheliale Natur des Mutterbodens wiedererkennen. Bei einem histologisch "unreifen Neoplasma" sind die

Carcinomzellen auf einer frühen Stufe der Differenzierung stehen-geblieben - "unreifes Carcinom" - und es kommt zu keinem organi-sierten Wachstum des Gewebes. Mehr als $2/3$ der invasiven Platten-epithelcarcinome sind weder als reif, noch als unreif anzusehen; man bezeichnet sie als mittelreif.

Der Verdienst HAMPERL und seiner Mitarbeiter (1959 CIBA-SYMPOSIUM) ist die morphologische Einteilung aller Übergangsformen, vom Carcinoma in situ bis zum echten invasiven Carcinom, die wir hier modifiziert nach DUBRAUSZKY (persönliche Mitteilung) in kurzer Form wiedergeben möchten.

a - b) Wachstum durch "einfachen Ersatz mit oder ohne Abtropfen."

Bei dieser einfachsten Form des Carcinoma in situ wird normales Plattenepithel durch malignes umgewandeltes er-setzt. Das Oberflächenrelief erfährt dabei keine Änderung, ebenso wenig die Grenze zum bindegewebigen Stroma, die Basalmembran. Das Um- und Einwachsen in Cervixdrüsen ist dabei möglich, ohne daß eine neue Gruppe entsteht. Manch-mal kann man schon kleine, abgetropfte Epithelzellnester im angrenzenden Stroma beobachten. (nach DUBRAUSZKY).

c - d) Wachstum durch "plumpes Vorwuchern mit oder ohne Abtropfen".

In dieser Gruppe ändert sich die Stromabegrenzung im Sinne eines, in plumpen Zapfen gegen das Bindegewebe vorwuchern-den Epithels, mit daraus resultierender Vertiefung der Stromapapillen. Mit dem einfachen Ersatz ohne Abtropfen und dem plumpen Vorwuchern ohne Abtropfen ist das Carci-noma in situ charakterisiert. Tritt ein Abtropfen von Epithelzellen in das Stroma bei beiden Veränderungen auf, so entsteht damit die "frühe Stromainvasion" (FENNELL 1955, HAMPERL 1959). Bei dieser besteht noch ein gewisses Gleich-gewicht zwischen der zellulären Abwehrreaktion des sup-epithelialen Stromas und den eindringenden malignen Zellen. In den späteren Stadien haben die Tumorzellen das Überge-wicht erlangt und dringen nun in schmalen Strängen multi-zentrisch in das Stroma vor, wobei sie ein mehr oder weniger weitmaschiges Netz bilden:

e) "Netzige Infiltration" nach HAMPERL 1959 (Mikrocarcinom, Stadium Ib). Darunter versteht man, wenn auch klein umschrieben, bereits ein echtes invasives Carcinom mit allen sich daraus ergebenden Konsequenzen.

f) "Plumpe Infiltration"
HAMPERL hat 1959 diese Sondergruppe abgegrenzt, da bei ihr morphologisch im Vordergrund eine Stromainfiltration mit plumpen, dicken Strängen steht.



a Einfacher Ersatz



b Einfacher Ersatz mit Abtropfen



c Plumpes Vorwuchern



d Plumpes Vorwuchern mit Abtropfen



netziger Infiltration



plumper Infiltration

Mikrokarzinom mit

Tabelle 2: Schematische Einteilung der Frühveränderungen nach HAMPERL (modifiziert nach DUBRAUSZKY):

Die histologischen Bilder a - d zeigen Vorstadien des Collumcarcinomes, die meistens noch keine klinischen Erscheinungen hervorgerufen haben. Ihre Erfassung ist die vornehmlichste Aufgabe der Frühdiagnostik. e und f sind (oft präklinische) Frühstadien des Collumcarcinomes und dann ~~nur~~ noch durch Cytodiagnostik oder Kolposkopie zu erfassen.

Zahlreiche Autoren bleiben jedoch nicht auf der Stufe einer einfachen Frühdiagnostik stehen, sondern gehen, wenn auch vorsichtig einen Schritt weiter in Richtung der mehr prospektiven Cytodiagnostik. Darunter versteht man das Bemühen, aus dem Vorkommen bestimmter abgeschilfterter Zellen des Smears auf die Art der zugrunde liegenden histologischen Veränderungen zu schließen. Im Jahre 1959 und 1962 stellten KERN und Mitarbeiter eine Arbeitshypothese an Hand von 318 Fällen auf, bei der sie einzelne Zelltypen ihrer Abstriche (siehe Kap.II) bestimmten histologischen Veränderungen zuordneten. Dadurch waren sie in der Lage bereits aus dem Abstrichbild die histologische Diagnose vorwegzunehmen, wobei sie für das Carcinoma in situ eine Treffsicherheit von ca. 80% erreichten. Die Arbeitshypothese von KERN (1964) lautete:

1. Kommen im cytologischen Abstrich Dyskaryosen aller Zellschichten allein oder in Verbindung mit uniform atypischen Zellen vor, so spricht das für ein Carcinoma in situ.
2. Sind im Ausstrich nur tiefe Dyskaryosen und uniform atypische Zellen oder letztere allein zu finden, ist eine prospektive Cytodiagnostik nicht möglich.
3. Treten neben Dyskaryosen und uniform atypischen auch polymorph atypische Zellen auf oder letztere allein, so spricht dies für ein invasives Carcinom (s. Tab. 3).

Diese Darlegung KERN'S an unserem eigenen Material zu überprüfen sollte Aufgabe dieser Arbeit sein. Wir gehen dazu so vor, daß wir in unseren ausgewählten cytologischen Ausstrichen jeweils 200 Zellen auszählen, und uns dabei streng an die Zelltypisierung KERN'S (1964) halten. Aus den gefundenen Zellbildern stellen wir die prospektiven histologischen Diagnosen nach der Arbeitshypothese

von KERN auf und vergleichen diese mit den tatsächlichen bereits vorliegenden feingeweblichen Diagnosen. Die Betonung soll dabei auf den Carcinoma in situ liegen.

Cytologische Vorhersage	Dyskaryosen			Atypische Zellen	
	Oberflächl.	mittlere	tiefe	uniform	polymorph
einfach atypisches Epithel (Pseudodyskaryosen)					
Carcinoma in situ					
unbestimmbar					
Carcinom					

Tab. 3: Halbschematische Darstellung über das Vorkommen von Zelltypen im cytologischen Ausstrich, aus denen man eine Vorhersage auf die zu erwartende histologische Veränderung ableiten kann (KERN 1964).

IV. U N T E R S U C H U N G S E R G E B N I S S E

Bei den in mäanderweise sorgfältig durchmusterten Abstrichen werden 200 gut erhaltene und nebeneinander liegende Zellen ausgezählt. Erfasst und prozentual eingegliedert werden normale Plattenepithelzellen, Pseudodyskaryosen und Dyskaryosen oberflächlicher, mittlerer und tiefer Schichten, sowie uniform und polymorph atypische Zellen (s. Kap. II, Path. Zellbild und Abb. S.39 und folg.). Die sich aus dem Abstrichbild ergebende prospektive Diagnose wird nach obiger Tabelle von KERN ermittelt.

1) Vorhersage eines Carcinoma in situ

Zur Untersuchung gelangten 100 Abstriche, die histologisch einwandfrei als Carcinoma in situ abgeklärt wurden. Dieser intraepithelialen Veränderung gilt unser Hauptinteresse. Um Abweichungen oder Abgrenzungen der KERN'schen Arbeitshypothese herauszufinden, werden sowohl einige leichtere, und auch schwerere Veränderungen als das Carcinoma in situ untersucht. Von den 100 histologisch gesicherten Carcinoma in situ - Präparaten wurde aus unserem Zellgut in 86 (86%) Fällen die cytologische Vorhersage eines invasiven Carcinoms, in 11 (11%) Fällen die eines Carcinoma in situ und in 3 (3%) Fällen die prospektive Cytodiagnose unbestimmbar gestellt. Demzufolge stimmt bei uns in 86% die cytologische Vorhersage nicht mit der wahren histologischen Diagnose überein. Die Richtigkeit der cytologisch gestellten prospektiven Diagnose beträgt bei uns nur 11%. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse nochmals zusammengestellt.

2) Das einfach atypische Epithel

Histologisch verbergen sich unter der morphologischen Sammeldiagnose "Einfach atypisches Epithel" mehrere intraepitheliale Veränderungen wie: basale Unruhe, mitosenreiche Überhäutung bzw. - Metaplasie und dysplastisches Epithel (SIMM 1959, YOUNGE und KEVOR-KIAN 1959). Diesen Veränderungen hat KERN (1964) einen Zelltyp zugeordnet, den er als Pseudodyskaryosen bezeichnet und der im Kapitel "Pathologisches Zellbild" abgehandelt wurde. Die prospektive Bedeutung dieser histologischen Veränderungen ist gegenwärtig noch Thema der Diskussion. Zahlreiche Autoren halten sie für echte Vorläufer des Carcinoma in situ. Tab. 5 zeigt nun 29 Fälle (100%) von einfach atypischem Epithel. Die cytologische Voraussage aus den Abstrichbildern lautet in 2 Fällen (ca. 7%) auf Carcinoma in situ, in 26 Fällen (ca. 90%) auf ein echtes invasives Carcinom und in 1 Fall (ca. 3%) auf die Diagnose unbestimmbar. Somit ergeben die prospektiven Cytodiagnosen in allen untersuchten Fällen schwerere Veränderungen als histologisch tatsächlich vorhanden sind. Beim einfach atypischen Epithel liegt also die Sicherheit einer cytologischen Vorhersage praktisch bei 0%, da auch das cytologische Urteil unbestimmbar (KERN 1964) besagt, daß eine derartige prospektive Diagnostik nicht möglich ist, wobei dieses Urteil (Vorkommen von tiefen Dyskaryosen und uniform atypischen Zellen oder letztere allein) auf Stadien zwischen dem Carcinoma in situ und dem invasiven Krebs hinweisen soll. Beim Auftreten von uniform atypischen Zellen im Ausstrich muß man aber eher ein invasiv wachsendes Carcinom annehmen.

3) Invasives Plattenepithelcarcinom

Um hier etwaige deutliche Unterschiede gegenüber dem Carcinoma in situ im Zellmuster der Abstriche aufzudecken, beobachten wir nur ganz unreife oder reife Carcinome, berücksichtigen aber nicht das Gros der mittelreifen Krebse.

a) Vorhersage eines reifen Plattenepithelcarcinoms.

Bei dieser Gruppe der echten invasiven ausreifenden Krebse gelangten 5 Fälle zur Untersuchung, weshalb hier jedem Resultat von vornherein der Fehler der kleinen Zahl anhaftet. Von 5 Fällen wurde 5 mal die prospektive Diagnose invasives Carcinom gestellt. Bei diesen invasiven Collumcarcinomen ist aber von Anfang an die Cytologie für die Diagnose von untergeordnetem Wert, da bei 90% aller invasiven Tumore die Diagnose bereits durch Inspektion und Palpation im Rahmen der gynäkologischen Untersuchung gestellt wird. Deshalb unterbleibt meistens auch die Entnahme von abgeschilferten Zellen. Die Ergebnisse werden aber trotzdem zusammen mit der nachfolgenden Gruppe in Tabelle 5 aufgeführt.

b) Die prospektive Cytodiagnose bei unreifen Portiokrebsen.

Aus dem Untersuchungsgut von 5 Jahren konnten 30 histologisch eindeutig als unreife Plattenepithelcarcinome der Portio diagnostizierte Fälle für diese Arbeit herangezogen werden. Die Geschwulstzellen unreifer Krebse lassen jegliche Differenzierung vermissen, weshalb feingeweblich die Zellen einen mehr uniformen Eindruck bezüglich Zell- und Kerngestalt vermitteln. Die Abstriche der 30 Patientinnen (100%) erscheinen einzeln in Tabelle 5. Die cytologische Vorhersage nach der KERN'schen Arbeitshypothese ergibt 29 mal (ca. 97%) die Diagnose invasives Carcinom und 1 mal (ca. 3%) die Diagnose unbestimmbar. Die erreichte Treffsicherheit für die Vorhersage invasiver Krebs aus dem cytologischen Präparat ist also sehr groß. Für die Diagnose unbestimmbar gilt wieder, wie bereits oben ausgeführt, ein Zwischenstadium, welches aber dem invasiven Carcinom näher steht. In den Abstrichen imponieren neben polymorph atypischen Zellen besonders die uniform atypischen Tumorzellen.

4) Cytologische Vorhersage einiger Übergangsformen

Zwischen dem Carcinoma in situ und dem ausgedehnten invasiven Krebsen gibt es eine Reihe von Übergangsformen, die bereits auf Seite 19 ausführlich beschrieben wurden und nach HAMPERL (1959), DUBRAUSZKY (pers. Mitteilung) als einfacher Ersatz mit und ohne Abtropfen, Plumpes Vorwuchern und als

Histol. Diagnosen	Normale Platten- epithel Zellen	Pseudodyskaryosen %			Dyskaryosen %			Atypische Zellen %		Cytologische Vorhersagen		
		oberflächl.	mittlere	tiefe	oberflächl.	mittlere	tiefe	uniform	polymorph	Karzinom in situ	Karzinom	un- be- stimm- bar
einfach atyp. Epithel	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
unreifes Platten- epithel- Carcinoma	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
reifes Carcinoma	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	
	----	---	---	---	---	---	---	---	---		•	

Tab. 5: Einzeldarstellung von 29 "einfach atypischen Epithelien";
30 "unreifen - und 5 reifen Plattenepithelcarcinomen" mit
der nach KERN ermittelten prospektiven Cytophysiologie.
- bis 3%, -- bis 6%, --- über 6% Zellen.

Mikrocarcinom mit plumper Infiltration bezeichnet werden. Diese Veränderungen - bis auf das plumpe Vorwuchern handelt es sich um invasive Krebse - verursachen oft noch keine klinischen Erscheinungen, so daß der Cytodiagnostik als Suchmethode der Wahl grosse Bedeutung zukommt. Beobachtet wurden 5 Übergangsformen mit der Diagnose Plumpes Vorwuchern, 2 histologisch gesicherte Fälle von Einfacher Ersatz mit Abtropfen und 6 Mikrocarcinome mit plumper Infiltration. Die 6 Mikrocarcinome ließen sich cytologisch als Carcinom richtig vorhersagen, die 5, nach HAMPERL (1959)noch zum Carcinoma in situ zu rechnende Plumpes Vorwuchern ergaben in allen Fällen bei Aufstellen der prospektiven Diagnosen, schwere Veränderungen, nämlich echte invasive Carcinome. Dagegen stimmten die prospektiven Cytodiagnosen bei den Mikrocarcinomen mit den histologischen überein, da die Mikrocarcinome zu den echten, wenn auch umschrieben kleinen Krebsen gerechnet werden müssen. Die beiden Präparate der sog. "Frühen Stromainvasion" - entsprechend der Gruppe I a der internationalen Stadieneinteilung - ließen sich einmal als Carcinoma in situ falsch und einmal als echtes invasives Carcinom richtig vorhersagen. Die folgende Tabelle mag nochmals die Ergebnisse übersichtlich darstellen.

Histologische Diagnose	Zahl der Fälle	Cytologische Vorhersage	
		Carcinom	Carcinoma in situ
Einfacher Ersatz mit Abtropfen	2	1	1
Plumpes Vorwuchern	5	5	
Mikrocarcinom mit plumper Infiltration	6	6	

Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der Übergangsformen.

Wir haben bis jetzt die Einzelabstriche sorgfältig ausgezählt und die darin gefundenen verschiedenen Zelltypen prozentual erfasst. Dadurch war es uns möglich die, nach der Hypothese von KERN (1964) ermittelte prospektive cytologische Diagnose in Korrelation zu der tatsächlichen histologischen Diagnose zu setzen. Dieses Vorgehen verhalf uns, festzustellen, in wieviel Prozenten der untersuchten Gruppe (jeweilige Gesamtzahl 100%) Übereinstimmung beider, aus der Histologie und aus der Cytologie stammenden Diagnosen oder aber eine Abweichung der prospektiven Cytodiagnose von der histologischen Beurteilung bestand. Die Ergebnisse wurden in den beiden Tab. 4 und 5 protokolliert, wobei die Fälle jeder Gruppe einzeln aufgeführt und die Prozentzahlen in Striche umgedeutet wurden.

Um aber überhaupt Aussagen über Veränderungen der Zellbilder und Verteilung der einzelnen Zellen bei den verschiedenen Tumorstadien machen zu können, erschien es zweckmäßig die mittlere Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Zelltypen von einer ganzen Gruppe zu errechnen und diese mit den Durchschnittswerten der übrigen histologischen Veränderungen zu korrelieren und tabellarisch zu erfassen.

Es fanden sich bei der Gruppe der "Einfach atypischen Epithelien" von 29 Fällen folgende mittlere Häufigkeitsverteilung im Auftreten der einzelnen Zelltypen: 86 Prozent normale Plattenepithelzellen und 14 Prozent pathologische Zellen, die sich aus 2% Pseudodyskaryosen, 3% Dyskaryosen, 1% uniform - und 8% polymorph atypische Zellen zusammensetzten (vgl. Tab. 7). Für die Carcinomata in situ lauteten die ermittelten Werte der gesamten Gruppe neben 81% normalen Plattenepithelzellen, für Pseudodyskaryosen 1%, Dyskaryosen 5%, sowie auf 3% uniform - und 10% polymorph atypische Zellen (s. Tab. 7, Carcinoma in situ). Dyskaryotische Zellen erreichen bei der Gruppe des Carcinoma in situ ihren höchsten Mittelwert mit 5%. Aufgeschlüsselt in Dyskaryosen oberflächlicher, mittlerer und tiefer Zellschichten setzten sich die 5 Prozent aus 1% oberflächlichen, 1% mittleren und 3% tiefen Dyskaryosen zusammen. Eindeutig stehen also beim Carcinoma in situ die dyskaryotischen Zellen tieferer Schichten des Plattenepithels im Vordergrund. Die Übergangsformen des Carcinoma in situ zum echten invasiven Carcinom werden hier bei der mittleren Verteilung der Zellen nicht berücksichtigt.

Im Mittel 63 Prozent normale und 37 Prozent pathologische Zellen findet man in der Gruppe der unreifen Plattenepithelcarcinome der Portio (Tab. 7). Dabei sind keine (0%) Pseudodyskaryosen, nur 1% Dyskaryosen, 6% uniform - und 30% polymorph atypische Zellen durchschnittlich in den Ausstrichen dieser Gruppe zu finden.

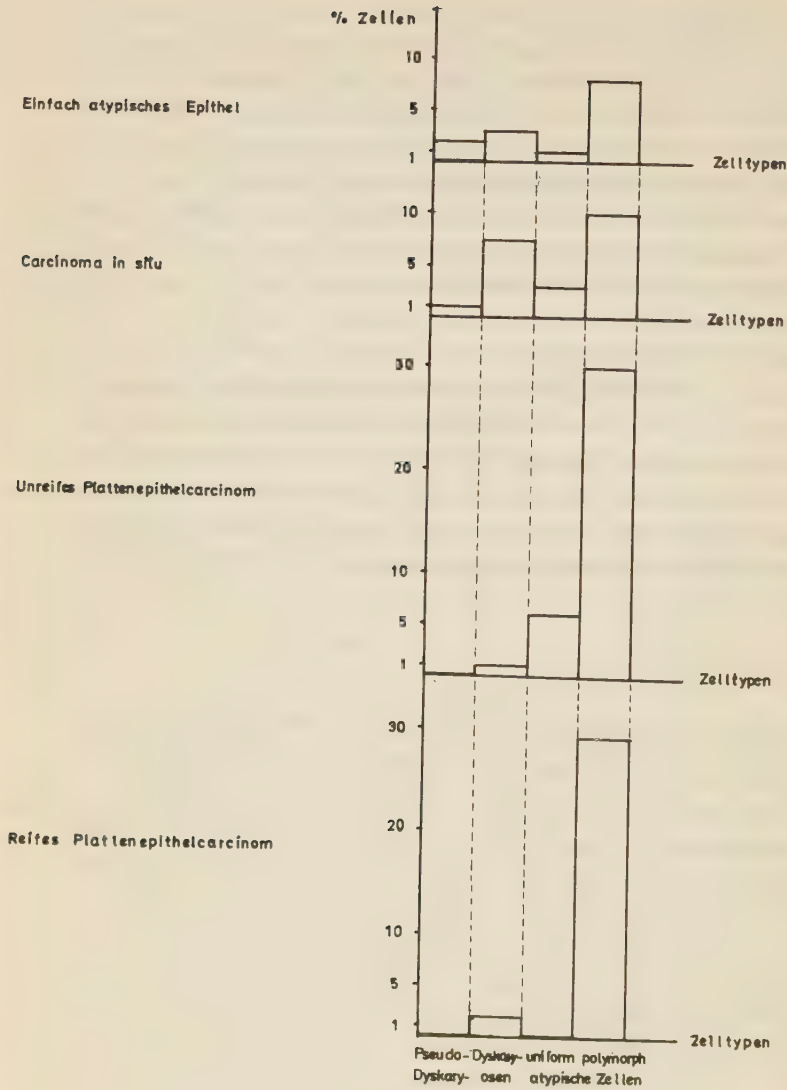
Die Werte der reifen Plattenepithelcarcinome (5Fälle) stehen in der Aussagekraft hinten an, sollen jedoch zum besseren Vergleich aufgeführt werden: Pseudodyskaryosen und uniform atypische Zellen 0%, Dyskaryosen 2% und polymorph atypische Zellen den hohen Wert von 29% (Tab.7).

Die mittlere prozentuale Beteiligung normaler Plattenepithelzellen soll hier nur der Vollständigkeit halber mit aufgeführt werden. In den Tabellen auf Seite 32 sind sie der besseren Übersicht wegen nicht aufgezeichnet, obwohl sie naturgemäß in den Abstrichen bei weitem die höchsten Zahlen erreichen. Als Zelltypen für die cytologische Krebsuche sind sie jedoch ohne Bedeutung, wenn man von der oftmals schwierigen Abgrenzung normaler von abnormen oder gar atypischen Zellen absieht.

V. D I S K U S S I O N

KERN und Mitarbeiter konnten 1962 an Hand von 318 Fällen eine Arbeitshypothese (s.S.21) aufstellen, die ihnen erlaubte aus dem Vorkommen bestimmter Zelltypen im Ausstrich auf die zugrunde liegende histologische Veränderung zu schließen. Damit betrieben sie nicht nur eine einfache Cytologie, die sich auf das Einordnen der Abstriche in die Gruppe I - V nach PAPANICOLAOU (1943) beschränkte, sondern eine echte prospektive Cytodiagnostik.

In 86,48% (275 mal) war ihnen eine Vorhersage aus dem Abstrich möglich. Bei 13,52% (43 mal) der Fälle wurden nur tiefe Dyskaryosen und uniform atypische Zellen oder letztere alleine beobachtet; dies erlaubte ihnen keine cytologische Vorhersage. Die 275 cytologisch vorhergesagten und nachher histologisch abgeklärten Fälle ließen 154 mal die Diagnose invasives Carcinom und 121 mal das Urteil Carcinoma in situ zu. Damit erreichten sie für den invasiven Plattenepithelkrebs der Portio eine Treffsicherheit ihrer cytologischen Vorhersage von 92,2%, für das Carcinoma in situ eine von



Tab. 7: Mittlere prozentuale Verteilung der einzelnen Zelltypen bei "einfach atypischem Epithel", "Carcinoma in situ", "reifem - und unreifem Plattenepithelcarcinom".

80,99%, eine Zahl, die sich nach Elimination der darin enthaltenen dysplastischen Epithelien sogar noch erhöhte. Um letztere vom Carcinoma in situ abgrenzen zu können, beschrieb KERN (1964) den Zelltyp der Pseudodyskaryosen, Zellen, die vorher als Dyskaryosen angesehen wurden und zu falschen prospektiven Diagnosen geführt hatten. Die Richtigkeit aller cytologisch gestellten prospektiven Diagnosen betrug also 87,3%.

Um die Arbeitshypothese von KERN (1964) nachzuprüfen, untersuchen wir 100 cytologische Abstriche von histologisch einwandfrei als Carcinoma in situ abgeklärten Fällen. Davon konnten wir nur aus 11 Präparaten eine richtige cytologische Vorhersage ableiten, was eine Treffsicherheit von nur 11% entsprach. 86 mal (86%) wurde die falsche prospektive Diagnose : invasives Carcinom gestellt, 3 mal das echten Carcinomen näher stehende Urteil unbestimmbar, abgegeben. Fanden wir doch in unseren Carcinoma in situ - Abstrichen neben Dyskaryosen oft zahlreiche polymorph atypische Zellen (mittleres Vorkommen 10%), die nach der Hypothese von KERN für invasives Plattenepithelcarcinom sprachen. Man kann also für das Carcinoma in situ keine cytologische Voraussage geben, sondern muß nach wie vor auf die Histologie zur exakten Diagnosestellung zurückgreifen. Denn in 86% unseres Untersuchungsgutes hätte die falsche prospektive Cytodiagnostik für die Patientinnen hinsichtlich der Prognose und insbesondere der einzuschlagenden Therapie zu verhängnisvollen Irrtümern geführt.

Wir untersuchten auch 29 histologisch als einfach atypisches Epithel beurteilte Fälle. Durch die vorgefundenen Zellbilder unserer Abstriche wurden 26 (ca. 90%) als echte invasive Carcinome, 2 (ca. 7%) als Carcinoma in situ und 1 (ca. 3%) als unbestimmbar eingestuft. Die Sicherheit der cytologischen Vorhersage mußte damit bei 0% liegen, waren doch alle cytologischen Diagnosen im Vergleich zu den tatsächlich vorhandenen schwerwiegender gewesen. Bei den Zellkombinationen der Abstriche mit einfach atypischen Epithel traten zwar häufiger Pseudodyskaryosen in Erscheinung (mittleres Auftreten 2%), daneben aber immer auch Dyskaryosen einer oder mehrerer Schichten, sowie atypische Zellen.

Für die invasiven reifen und unreifen Portiokrebse wurde eine hohe Treffsicherheit von über 90% bei der cytologischen Vorhersage aus den Abstrichen erreicht, da fast immer reichlich polymorphe Tumorzellen in den Smears vorlagen. Damit stimmen wir hinsichtlich der erreichten Sicherheit unserer vorhergesagten Diagnose in diesem Punkt mit den erreichten Werten von KERN (1964) überein. Für die invasiven Carcinome ist aber die Cytologie als Suchmethode nur von untergeordneter Bedeutung, da diese Plattenepithelneoplasmen sehr oft klinische Erscheinungen verursachen und deshalb schon durch die gynäkologischen Untersuchungen erkannt und sofort probe-exciidiert werden.

Die umschriebenen kleinen Mikrocarcinome, die meist noch nicht klinisch entdeckt werden können, ergaben auf Grund ihrer Zellbilder jedesmal invasive Carcinome, welche sich mit den tatsächlichen histologischen Diagnosen decken. Unsere Ergebnisse bezüglich der prospektiven Cytodiagnosen beim Carcinoma in situ, die im Gegensatz zu Resultaten KERN's und Mitarbeiter stehen, zeigen deutlich, daß eine cytologische Vorhersage aus den Abstrichen nicht verläßlich und eine Abgrenzung gegenüber den invasiven Carcinomen cytologisch nicht möglich ist. Damit im Einklang stehen Arbeiten vieler Autoren, wie LAPID und GOLDBERGER (1951), ROTH (1953), STOLL, MARTIN und GAULRAPP (1954), SCHÜLLER (1957) und WACHTEL (1961) und andere. Andere Arbeiten lehnen überhaupt jegliche prospektive Cytodiagnostik ab. So formulierte ANDERSON (1957) sehr scharf, daß man mit solchen "Spitzfindigkeiten" die Cytologie nur in Mißkredit bringen würde. Einige Autoren machen auch darauf aufmerksam, daß hochgradige, besonders durch Trichomonaden hervorgerufene Entzündungen dyskaryoseähnliche Zellbilder verursachen können (CRAMER 1951, SCAPIER, DAY und DURFEE 1952, TERZANO 1957). Im Gegensatz dazu stehen die Aussagen zahlreicher Autoren, die wenngleich sehr vorsichtig ein Vorherrschen bestimmter Zelltypen beim Carcinoma in situ annehmen. Bereits 1949 machte PAPANICOLAOU darauf aufmerksam, daß beim Carcinoma in situ vermehrt dyskaryotische Zellen abgeschilfert würden, eine Beobachtung, die auch GLATTHAAR (1948/50), AYRE (1949/59), WIED (1950/56), SCAPIER,

DAY und DURFEE (1952) bestätigen konnten.

Die mittlere prozentuale Verteilung der einzelnen Zelltypen in der Gruppe des Carcinoma in situ (s. Tab. 7) zeigt 5% Dyskaryosen, wobei in Übereinstimmung mit PAPANICOLAOU (1949) und oben zitierten Autoren vorwiegend Dyskaryosen tieferer Zellschichten im Vordergrund stehen. Mit 5% dyskaryotischer Zellen wurde beim Carcinoma in situ der bei weitem höchste Wert für diesen Zelltyp erreicht; danach folgten 3% Dyskaryosen für das einfach atypische Epithel, 2% für die reifen und nur 1% für die unreifen Plattenepithelcarcinome. Es kommen außerdem beim "einfach atypischen Epithel" vermehrt Pseudodyskaryosen (2%) vor, doch ebenfalls 3% Dyskaryosen und 8% atypische Zellen. Auch bei dieser Gruppe war also eine prospektive Cytodiagnose unmöglich, standen doch ca. 90% dieser Diagnosen im sichtbaren Gegensatz zu den tatsächlichen histologischen Urteilen.

Betrachtet man Tabelle 7 genauer, so fällt, wenn von links nach rechts Pseudodyskaryosen, Dyskaryosen, uniform - und polymorph atypische Tumorzellen aufgetragen werden, von oben nach unten eine zunehmende Verschiebung zu den rechts gelegenen Tumorzellen auf. Beim einfach atypischen Epithel und beim Carcinoma in situ imponieren bei Betrachtung der mittleren prozentualen Verteilung der einzelnen Zelltypen die Pseudodyskaryosen und Dyskaryosen; das entspricht einer deutlichen "Linksverschiebung". Bei den invasiven Carcinomen dagegen treten diese Zelltypen viel stärker in den Hintergrund. Ins Auge fallen dort dafür die hohen Prozentzahlen der polymorph atypischen Zellen und bei den unreifen Plattenepithelcarcinomen mit 6% auch eine deutliche Vermehrung der uniform atypischen Zellen. Die mittlere Zellverteilung ist damit nach rechts zu den Tumorzellen hin verschoben. Außerdem sieht man, daß beim unreifen Collumcarcinom, bei dem histologisch undifferenzierte Zellen im Vordergrund stehen, auch in den cytologischen Abstrichen vermehrt undifferenzierte, von KERN (1964) rein deskriptiv als uniform atypisch bezeichnete Zellen auftreten. Trotzdem finden sich daneben in den Ausstrichen der gesamten Gruppe 30% polymorph atypische, ausdifferenzierte Zellen. Die Plattenepithelcarcinome von

ausgeprägtem Differenzierungsgrad ergeben Abstrichbilder bei denen neben reichlich polymorph atypischen Zellen (29%) und 2% Dyskaryosen im Durchschnitt vorhanden sind, was bei fehlenden Pseudodyskaryosen und uniform atypischen Zellen eine besonders deutliche "Rechtsverschiebung" in unserer Tabelle 7 bedeutet.

VI . Z U S A M M E N F A S S U N G

Auf Grund unserer Untersuchungen konnten wir die Arbeitshypothese von KERN (1964) über die cytologische Vorhersage histologischer Veränderungen aus den Abstrichen nicht bestätigen. Eine so spezialisierte Cytodiagnostik ist sicher abzulehnen, da damit die Cytologie eindeutig überfordert und zweckentfremdet wird. Die Cytologie sollte wie bisher eine Suchmethode für praeklinische Tumorveränderungen des Collum uteri bleiben. Ihre Diagnosen nach PAPANICOLAOU (1949) in Gruppen I bis IV eingestuft, machen bei positiver Beurteilung eine sorgfältige histologische Abklärung erforderlich. An Hand unserer Untersuchungen ergab sich, daß beim Carcinoma in situ, in Übereinstimmung mit PAPANICOLAOU (1949) und zahlreichen anderen Autoren, vermehrt Dyskaryosen, besonders aus tieferen Schichten, abgeschilfert werden. Beim Carcinoma in situ und dem einfach atypischen Epithel finden sich neben den dyskaryotischen Zellen auch Pseudodyskaryosen, die aber, da sie nicht allein im Abstrich vorkommen, nicht zu einer prospektiven Diagnose berechtigen. Von den unreifen Plattenepithelcarcinomen schilfern sich in größerer Zahl uniform atypische Zellen ab. Bei allen untersuchten Gruppen finden wir mehr oder weniger reichlich polymorph atypische Zellen im Ausstrich (von 8% bis 30%), so daß auf Grund relativ einheitlicher Zellkombinationen im Abstrich, bei Vorherrschen des einen oder anderen Zelltypus eine prospektive Cytodiagnostik, wie sie KERN 1962 aufgestellt hat, zum Scheitern verurteilt ist. Finden sich uniform atypische Zellen in großer Zahl im cytologischen Ausstrich, so darf man undifferenzierte Zellstrukturen im histologischen Präparat annehmen, ohne sofort von einem unreifen Carcinom zu sprechen. Es können doch innerhalb des Tumors Strukturen verschiedenen Ausreifungsgrades vorkommen. Wichtiger jedoch als die Einreihung der Zellen in eine bestimmte Differenzierungsstufe, ist daher ihre Deutung als Tumorzellen und die nachfolgende histologische Aufklärung. So ist die Cytologie nach PAPANICOLAOU (1954) eine Such- und Auslesemethode, die auf breiter Basis durchgeführt werden kann. Sie weist bereits

im praeklinischen Stadium mit größter Sicherheit auf einen malignen Prozess hin. Diesen Prozess nach Art und Lokalisation abzuklären, bleibt weiterhin der Zusammenarbeit von Klinikern und Histologen überlassen.

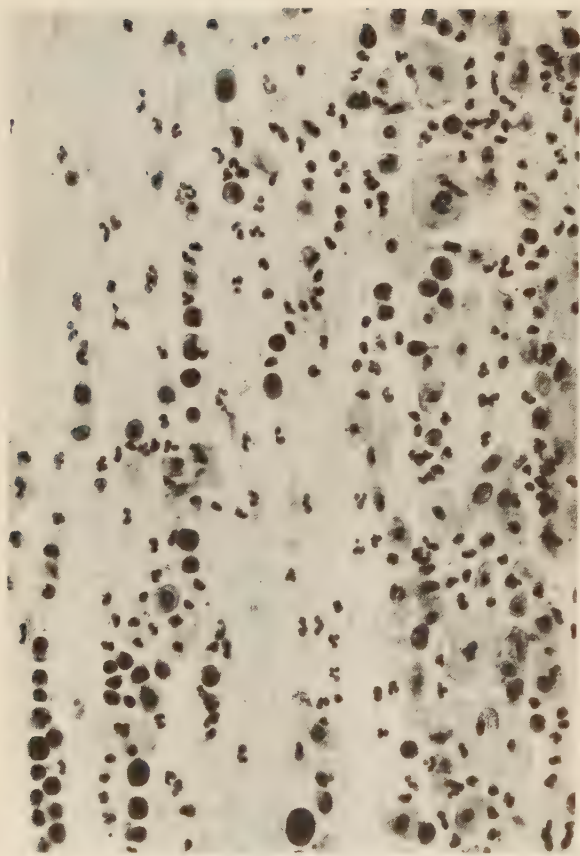


Abb. 1

" pseudodyskaryotische Zellen " Vergr. 240 x

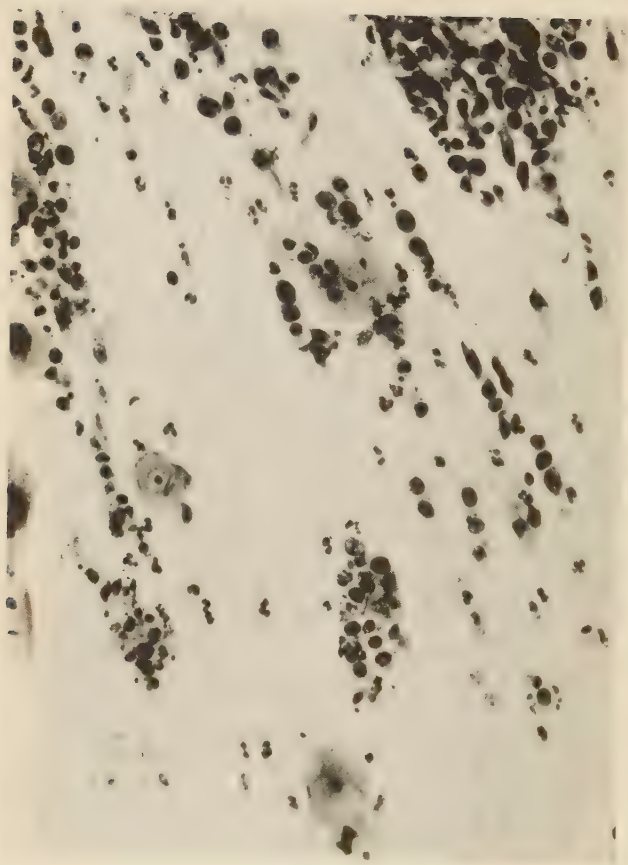


Abb. 2

" dyskaryotische Zellen " Vergr. 240 x

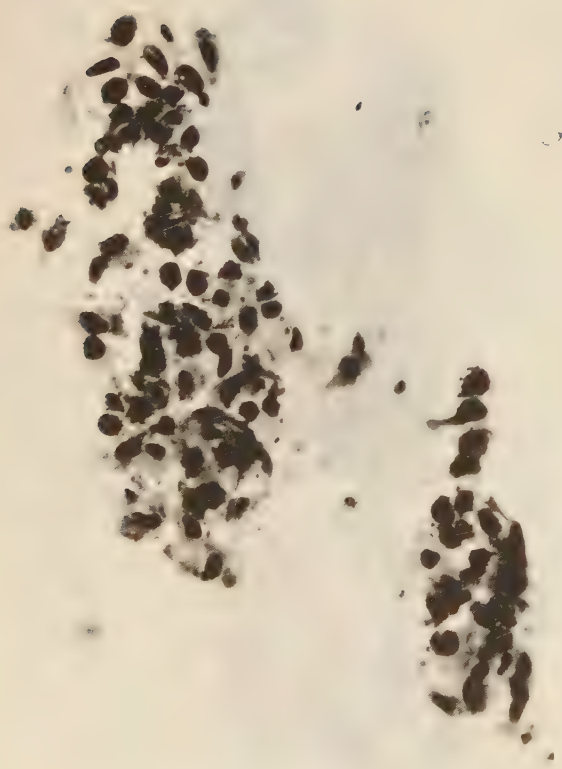


Abb. 3

" polymorph atypische Zellen " Vergr. 240 x



Abb. 4

" polymorph atypische Zellen " Vergr. 240 x

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privatdozent
Dr. Jost J a e g e r für die Überlassung des
Themas und die stets hilfsbereite Unterstützung
bei der Durchführung der Arbeit, sowie
Herrn Professor Dr. H. S c h w a l m für die
Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seiner
Klinik und die Übernahme des Korreferates
herzlich danken.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ANDERSON, A.F. The occurence of dyskaryotic cells in
Carcinoma in situ.
Acta cytol. (Chic.) 1, 44 (1957)
- ASIN GAVIN, J.
J. BOTELLA LLUSIA Estudios sobre la citologia vaginal
en la mujer.
Med. Esp. 6, 120 (1941)
- AYRE, J.E. Vaginal and cervical cytology in
uterine cancer diagnosis.
Amer. J. Obstet. Gynec. 51, 743 (1946)
- AYRE, J.E. The vaginal smear. "Precancer" cell
studies using a modified technique.
Amer. J. Obstet. Gynec. 58,
1205 - 1269 (1949)
- AYRE, J.E. Early cancer detection: Prediction of
preclinical and preinvasive stages by
cytology. Acta Un. int. Cancr. 15,
289 - 295 (1959)
- BOSCHMANN, H.-W. Cytologische Untersuchungen über die
Wirkung von Androgen am atrophischen
Vaginalepithel in Abhängigkeit von
Dosierung und Applikationsart.
Arch. Gynäk. 187, 39 (1955)
- BOUDET, C. Frottis vaginaux et sediment urinaire.
C.R. Soc. franc. gynec. 18, 230 (1948)

- BRUNSCHWIG, A. A method for mass screening for
cytological detection of Carcinoma of
the cervix uteri.
Cancer (Philad.) 7, 1182 - 1184 (1954)
- BRUX, J.de and
RAUZY, A. and
DUPRE - FROMENT, J. Occurence of spindle - shaped - squa-
moid cells in Carcinoma in situ.
Acta. cytol. (Chic.) 2, 248 - 258 (1958)
- CRAMER, H. Cytologische Befunde im cervikalen
Smear bei Endometritis und Cervicitis
tuberkulosa. Geburtsh. und Frauenheilk.
11, 809 - 816 (1951)
- DEIMEL, H. Ergebnisse cytologischer und kolposkopi-
scher Untersuchungen im Rahmen der
Carcinomprophylaxe. Zbl. Gynäk.
- FENNELL, R.H. jr. Carcinoma in situ of the cervix with
early invasive changes.
Cancer (Philad.) 8, 302 - 309 (1955)
- FIDLER, H.K. Are spindle - shaped squamoid cells
derived from the surface of the lesion?
Acta. cytol. (Chic.) 2, 278 - 281 (1958)
- GLATTHAAR, E. Über Versuche zur cytologischen Differen-
zierung des atypischen Portioepithels
mit Hilfe von Gewebszüchtung und Phasen-
kontrastmikroskopie.
Schweiz. med. Wschr. 78, 720 - 724 (1948)
- GLATTHAAR, E. Studien über die Morphogenese des Plat-
tenepithelcarcinoms der Portio vaginalis
uteri. Basel: S. Karger (1950)

- GRAHAM, R.M. und
J.V. MEIGS The value of the vaginal smear.
Amer. I. Obstet. Gynec. 58, 843 (1949)
- GRAHAM, R.M. Occurence of spindle - shaped squamoid
cells in invasive carcinoma.
Acta cytol. (Chic.) 2, 259 - 263 (1958)
- HAMPERL, H. Definition and classification of the
so - called Carcinoma in situ.
Ciba Foundation Study Groups Nr.3,
p. 2-19. London: I. and A.Churchill (1959)
- HAMPERL, H., KAUFMANN,C.
OBER, K.G. Histologische Untersuchungen an der
Cervix schwangerer Frauen. Die Erosion
und das Carcinoma in situ. Arch. Gynäk.
184, 181 - 280 (1954)
- HUBER, H. und
G. BESSERER Über den cytologischen Nachweis oestro-
gener Funktionen bei alten Frauen mit
gut - und bösartigen Proliferationen
am Genitalsystem. Geburtsh. und Frauen-
heilkunde 12, 708 (1952)
- IGEL, H. und
MÜLLER, W. Ergebnisse der vaginalen Krebsdiagnostik
bei der gynäkologischen Krebssuche an
der Universitäts - Frauenklinik der
Charité. Zbl. Gynäk. 78, 1257 - 1269
(1956)
- JAEGER, J. Krebsfährstensuche durch Cytodiagnostik
mittels Vaginaltampons. Bericht über
500 Untersuchungen.
Medizinische 479 - 482 (1 957)

- JAEGER, J. und
ERDENEN, S. Ergebnisse der Cytodiagnostik zur Früh-
erkennung der Uteruscarcinome aus der
Klinik und von auswärtigen Einsendungen.
(Sechsjahresbericht).
Zbl. Gynäk. 83, 976 - 987 (1961)
- KERN, G. Carcinoma in situ. Vorstadium des Ge-
bärmutterhalskrebses. Grundlagen und
Praxis. Springer Verlag. Berlin -
Göttingen - Heidelberg - New York (1964)
- LANGREDER, W. Kritisches zur vaginalen cytologischen
Diagnostik. Zbl. Gynäk. 76, 633 (1954)
- LAPID, L.S. and
GOLDBERGER, M.A. Exfoliative dyskaryotic cells assoziated
with atypical cervical lesions.
Amer. J. Obstet. Gynec. 61,
1324 - 1328 (1951)
- LATASTE, E. und
DE RETTERER, P. Sur la morphologie et l' evolution de
l' épithélium du vagin des mammifères.
C.R. Soz. biol. (Paris) 44, 101 - 136
(1892)
- LICHTWITZ, A.M. et
M. FITOUSSI Les frottis vaginaux et les autres
méthodes d' exploration ovarienne.
Sem. hop. 23, 687 - 692 (1947)
- LIMBURG, H. Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms.
2. Aufl. G. Thieme, Stuttgart (1952)

- LONG, I.A. and
H. EVANS
The oestrous cycle in the rat and its associated phenomena.
Mem. Univ. California 6, 1 - 86 (1922)
- MAJEWSKI, A.
Wege und Ziele in der Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses.
Jena: Gustav Fischer 1958
- MURRAY, E. G.
Studien über Veränderungen des Zellinhaltes der Vagina.
Arch. Gynäk. 165, 635 - 661 (1938)
- NAVRATIL, E.
Cytologische Früherfassung des Collumcarcinoms.
Wien. klin. Wschr. 64, 271 (1952)
- NAVRATIL, E.
Frühdiagnose des Uteruscarcinoms.
(Erstellung von Statistiken. Genauigkeit der Cytodiagnostik). In: Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4, S. 717 - 725.
München und Berlin: Urban & Schwarzenberg (1955)
- NAVRATIL, E.,
BAJARDI, F. und
BURGHARDT, E.
Weitere Ergebnisse der Krebsfährten-
suche an der Universität - Frauenklinik
Graz. Wien. klin. Wschr. 71, 781 - 783
(1959)

- OSBORNE und
WACHTEL, E. Zitiert aus Smolka, H. und H.-I. Soost:
Grundriß und Atlas der gynäkologischen
Cytodiagnostik, S. 2
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
- PAPANICOLAOU, G. N. The sexual cycle in the human female
as revealed by vaginal smears.
Amer. J. Anat. 52, 519 - 527 (1933)
- PAPANICOLAOU, G. N. A new procedure for staining vaginal
smears. Science 95, 438 (1942)
- PAPANICOLAOU, G. N. Atlas of Exfoliative Cytologie.
Cambridge (Mass.) : Harvard University
Press (1954)
- PAPANICOLAOU, G. N. and
H.F. TRAUT Diagnosis of Uterine Cancer by the
Vaginal Smear.
Commonwealth Fund, New York (1943)
- PAPANICOLAOU, G. N.,
H. F. TRAUT and
A.A. MARCHETTI The Epithelia of Woman' s reproductive
Organs.
New York: The Commonwealth Fund (1948)
- POUCHET, J. Zitiert aus Smolka, H. und H.-J. Soost:
Grundriß und Atlas der gynäkologischen
Cytodiagnostik, S. 1
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)
- PSCHYREMBEL, W. Praktische Gynäkologie für Studierende
und Ärzte.
Walter de Gruyter & Co. Berlin (1964)

- PUNDEL, J.P. Action de la testostérone administrée
à doses missives sur la cytologie
vaginale chez la femme.
C.R. Soc. Biol. (Paris) 143, 1600 (1949)
- PUNDEL, J.P. Du rapport entre l' indice acidophile
et karyopycnotique des frottis vagi-
naux en fonction de l' activité oestro-
génique.
Acta clin. Belg. 5, 66 - 669 (1950)
- ROTH, O. A. Über die Bedeutung des Vaginalabstrich-
verfahrens (vaginal smear) nach Papa-
nicolaou zur Cyklusdiagnose. Dtsch. med.
Wschr. 75, 1719 - 1722 (1950)
- ROTH, O. A. Das Vaginalsekret. In: H.J. Streicher
und St. Sandkühler, klinische Cyto-
logie. Stuttgart: Georg Thieme (1953)
- ROTH, O. A. und
H. BURGER Über die Bedeutung der Vaginalsemar-
methode nach Papanicolaou zur Bestimm-
ung des Ovulationstermins im Vergleich
zur Pregnandiolausscheidung und Morgen-
temperaturkurve.
Zbl. Gynäk. 73, 931 (1951)
- RUNGE, H. und
STOLL, P. Das Problem des sog. Oberflächencar-
cinoms der Portio.
Dtsch. med. Wschr. 80, 1069 - 1072 und
1120 - 1124 (1955)

- SANNICANDRO, G. Azione del progesterone sintetico
sulla mucosa vaginale umana.
Atti Soz. ital. ostet. 35, 26 (1939)
- SANNICANDRO, G. L'azione del testosterone sintetico
sull' epithelio vaginale delle donne
castrate.
Atti Soc. ital. ostet. 36, 23 (1940)
- SCAPIER, J.,
DAY, E. and
DURFEE, G.R. Intraepithelial carcinoma of the
cervix, a cytohistological and
clinical study.
Cancer (Philad.) 5, 315 - 323 (1952)
- SCHOCKART, J.A. et
J. FERIN Les corps oestrogènes synthétiques.
Leur activité expérimentale et clinique.
Bull. Soc. roy. belge gynec. obstet.
15, 319 (1939)
- SCHNEPPENHEIM, P.,
H. HAMPERL,
C. KAUFMANN und
K.G. OBER Die Beziehungen des Schleimepithels
zum Plattenepithel an der Cervix uteri
im Lebenslauf der Frau.
Arch. Gynäk. 190, 303 - 345 (1958)
- SCHÜLLER, E. Cytologie des weiblichen Genitalcarci-
noms. (Wien. Beitr. z. Geburtsh. und
Gynäkol.).
Wien und Bonn: Wilhelm Mandrich (1955)
- SCHÜLLER, E. Diskussionsbemerkung zu: The occurrence
of dyskaryotic cells in carcinoma in
situ. Acta cytol. (Chic.) 1, 45 - 46
(1957)

- STOLL, P. Die cytologische Methode der Carcinom-
diagnose nach Papanicolaou.
Med. klin. 44, 1046 (1949)
- STOLL, P. Celluläre Differenzierungsstufen im
Vaginalsekret und ihre Bedeutung für
die gynäkologische Cytologie.
Z. Geburtsh. 141, 130 (1954)
- STOLL, P. Das Scheidensekret. Morphologie, Cyto-
logie, Cyklus.
Arch. Gynäk. 195, 21 - 30 (1961)
- STOLL, P., Histologie und Cytologie als Hilfsmit-
JAEGER, J. tel der gynäkologischen Funktionsdiag-
nostik.
Geburtsh. und Frauenheilk. 14, 322 (1954)
- STOLL, P., Abnorme und atypische Plattenepithel-
MARTIN, E. und zellen im Vaginalsekret.
GAULRAPP, E. Geburtsh. und Frauenheilk. 14,
509 - 518 (1954)
- TERZANO, G. Diskussionsbermerkung zu: Occurence of
dyskaryotic cells in invasive cervical
carcinoma.
Acta cytol. (Chic. 1, 48 (1957)
- WACHTEL, E. Experimental cancer of the uterus in
C₃H strain mice.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 68,
101 - 105 (1961)

- WIED, G.L. Zur Technik der Cytodiagnostik des
 Uteruscarcinoms.
 Berliner med. Z. 1, 179 (1950)
- WIED, G.L. Differentialdiagnostische Betrachtungen
 über den cytologischen Vaginalabstrich.
 Dtsch. Gesundh.-Wes. 5, 1444 - 1450 (1950)
- WIED, G.L. Technische und terminologische Hinweise
 zur cytologischen Hormondiagnostik aus
 den Vaginalausstrich.
 Röntgen - Lab. - Praxis 6, 209 (1953)
- WIED, G.L. The potentialities of the smear tech-
 nique for the differentiation of
 non invasive and invasive cervical
 carcinoma. Amer. J. Obstet. Gynec.
 71, 793 - 805 (1956)
- YOUNGE, P.A. and Carcinoma in situ of the cervix. The
KEVORKIAN, A.Y. problems of detection and evaluation
 in regard of the therapy. Ciba Found.
 Study Gr. Nr. 3, 83 - 103
 London: J. and A. Churchill (1959)
- ZINSER, H.-K. Probleme der gynäkologischen Krebsbe-
 kämpfung.
 Dtsch. Gesundh. - Wes. 4, 843 (1949)
- ZINSER, H.-K. Die Cytodiagnostik in der Gynäkologie.
 2. Aufl. Gustav Fischer Verlag Jena (1957)

LEBENS LAUF

Am 8. Mai 1941 wurde ich als Sohn des Postbeamten Max Schmitt und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Bardorf, in Würzburg geboren. Nach der Evakuierung 1945 wurde ich im Herbst 1947 in Margetshöchheim eingeschult. Nach vier Volksschulklassen besuchte ich ab September 1951 die Röntgen - Oberrealschule in Würzburg, die ich am 13. Juni 1960 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Wintersemester 1960 / 61 begann ich das Medizinstudium an der Julius - Maximilians - Universität Würzburg, an der ich nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach vier Semestern die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg bestanden habe. Nach sechs klinischen Semestern in Würzburg wurde das Studium am 22. Dezember 1966 mit der ärztlichen Prüfung abgeschlossen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Roland Schmitt

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143